

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl.

A61K 31/418  
A61P 35/00

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00805865.2

[11] 公开号 CN 1345240A

[43] 公开日 2002 年 4 月 17 日

[22] 申请日 2000.3.27 [21] 申请号 00805865.2

[30] 优先权

[32] 1999.3.30 [33] US [31] 09/281,348

[86] 国际申请 PCT/US00/08079 2000.3.27

[87] 国际公布 WO00/57867 英 2000.10.5

[85] 进入国家阶段日期 2001.9.29

[71] 申请人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 M·H·拉加布

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
代理人 温宏艳 刘 羽

权利要求书 1 页 说明书 4 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 用替莫唑胺改善癌症治疗

[57] 摘要

本发明提供一种治疗癌症病人的方法,该方法给予所述病人至少两个周期的给药周期剂量的替莫唑胺,其中各周期包括 5-25 天的给药期,在此给药期内每天给予 40-150mg/m<sup>2</sup>/天剂量的替莫唑胺,接着是 5-14 天的休息期,在此休息期内不给予替莫唑胺。本发明也提供一种给予替莫唑胺的药盒,该药盒具有按照上述周期给药剂量表给予替莫唑胺的打印说明书和至少一个周期的剂量单位形式的替莫唑胺,其中各剂量单位含有 5-250mg 替莫唑胺和可药用载体。

ISSN 1008-4274

知识产权出版社出版

BEST AVAILABLE COPY

01.09.29

## 权利要求书

1. 一种治疗癌症病人的方法，它包含给予所述病人至少两个周期的给药周期剂量表的替莫唑胺，其中各周期包含 5-25 天的给药期，在此给药期内每天给予  $40-150\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$  剂量的替莫唑胺，接着是 5-14 天的休息期，在此休息期内不给予替莫唑胺。

2. 权利要求 1 的方法，其中休息期为 5-10 天。

3. 权利要求 2 的方法，其中每日剂量为  $75-125\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。

4. 权利要求 1 的方法，其中休息期为一周。

5. 权利要求 4 的方法，其中每日剂量为  $75-125\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。

6. 权利要求 1 的方法，其中给药期为一、二或三周。

7. 权利要求 6 的方法，其中休息期为一周。

8. 权利要求 7 的方法，其中给药期为一周。

9. 权利要求 8 的方法，其中每日剂量为  $75-125\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。

10. 权利要求 7 的方法，其中给药期为三周。

11. 权利要求 10 的方法，其中每日剂量为  $75-125\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。

12. 一种给予替莫唑胺的药盒，它包含：

(a) 给予癌症病人至少两个周期给药周期剂量表的替莫唑胺的打印说明书，其中各周期包含 5-25 天的给药期，在此给药期内每天给予  $40-150\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$  剂量的替莫唑胺，接着是 5-14 天的休息期，在此休息期内不给予替莫唑胺；和

(b) 提供至少一个周期的剂量单位形式的替莫唑胺，其中各剂量单位包含 5-250mg 替莫唑胺和可药用载体。

13. 权利要求 12 的药盒，其中所述的休息期为 5-10 天。

14. 权利要求 13 的药盒，其中所述的每日剂量为  $75-125\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。

15. 权利要求 12 的药盒，其中所述的休息期为一周。

16. 权利要求 15 的药盒，其中所述的每日剂量为  $75-125\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。

17. 权利要求 15 的药盒，其中所述的给药期为一、二或三周。

18. 权利要求 15 的药盒，其中所述的给药期为一周，并且所介绍的每日剂量为  $75-125\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。

19. 权利要求 15 的药盒，其中所述的给药期为三周，并且所介绍的每日剂量为  $75-125\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。

BEST AVAILABLE COPY

## 说明书

## 用替莫唑胺改善癌症治疗

本发明涉及癌症的治疗，特别是涉及用替莫唑胺治疗癌症。

## 本发明背景

替莫唑胺因其抗肿瘤作用为人们所知道。例如，在一项研究中，有 17% 晚期黑素瘤病人获得临床反应 (Newlands 等人 Br. J. Cancer 65 (2) 287-291 (1992))。在另一项研究中，有 21% 晚期黑素瘤病人获得临床反应 (Journal of Clinical Oncology, Vol 13, No.4 (April), 1995, pp 910-913)。用替莫唑胺治疗成人神经胶质瘤也是已知的 (Eur. J. Cancer 1993; 29A:940)。用替莫唑胺治疗下列成人病症也已经公开：转移黑素瘤；高级神经胶质瘤，成胶质细胞瘤和其他脑瘤；肺癌；乳腺癌；睾丸癌；结肠和直肠癌；癌；肉瘤；淋巴瘤；白血病和革样真菌病。在本发明之前，通常采用的替莫唑胺给药方法是以 28 天为一周期给药，在该周期的前 5 天每天给药，然后休息 23 天，在休息期内不给药。Newlands 等人 Br. J. Cancer 65 (2) 287-291 (1992)。已经进行了临床试验，在该试验中，结合放射性治疗连续给予每日剂量的替莫唑胺 6-7 周。例如，参见 Brock 等人，Cancer Research 58, 4363-4367 (1998)。

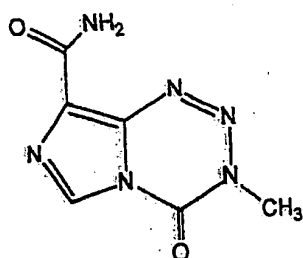
## 本发明概述

本发明提供一种治疗癌症病人的方法，它包含给予所述病人至少两个周期的给药周期剂量表的替莫唑胺，其中各周期包含 5-25 天的给药期，在此给药期内每天给予 40-150mg/m<sup>2</sup>/天剂量的替莫唑胺，接着是 5-14 天的休息期，在此休息期内不给予替莫唑胺。

本发明另一方面提供给予替莫唑胺的药盒，其中包含按照上述给药周期剂量表给予替莫唑胺的打印说明书和提供至少一个周期剂量单位形式的替莫唑胺，其中各剂量单位包含 5-250mg 替莫唑胺和可药用载体。

## 本发明详述

术语“替莫唑胺”是指具有下列结构式的化合物：



替莫唑胺的一个化学名是 3,4-二氢-3-甲基-4-氧代咪唑并-[5,1-d]1,2,3,4-四嗪-8-甲酰胺。替莫唑胺的合成是公知的。例如，参见  
 5 Stevens et al., J. Med. Chem. 1984, 27, 196-201 和 Wang et al.,  
 J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1994, pp 1687-1688.

本文所使用的术语“mg/m<sup>2</sup>/天”是指以 mg 每平方米病人体表面积表示的日剂量。

本文所使用的术语“病人”是指哺乳动物，优选人。

10 可用本发明方法治疗的癌症实例包括但不限于黑色素瘤；高级神经胶质瘤，成胶质细胞瘤和其他脑瘤；肺癌；乳腺癌；睾丸癌；胃肠道癌包括结肠癌，直肠癌，胰腺癌和胃癌，肝细胞癌；头颈癌；前列腺癌，肾细胞癌；腺癌；肉瘤；淋巴瘤；白血病和革样真菌病。本发明  
 15 明包括治疗原发性及其转移癌。

癌症患者可表现出一种或多种下列迹象或症状：

- (a)、存在癌性肿瘤，
- (b)、疲劳，
- (c)、疼痛，
- 20 (d)、由肿瘤负担造成的工作业绩降低状态，和
- (e)、与各特定癌有关的公知的症状。

本发明休息期(周期中不给予替莫唑胺的时期)是 5-14 天，更优选 5-10 天，最优选 1 周。本发明给药期是 5-25 天，更优选 1, 2, 或 3 周，并且最优选 1 或 3 周。只要治愈、减轻或消除所治疗的癌症需要，治  
 25 疗期可延长。

在本发明给药期的每日剂量为 40-150mg/m<sup>2</sup>/天, 更优选 40-125mg/m<sup>2</sup>/天, 最优选 75-125mg/m<sup>2</sup>/天。每日剂量可以以单次剂量, 或以加起来等于单次剂量的多次剂量形式给予。例如, 每日 100mg/m<sup>2</sup> 的剂量可以以两次 50mg/m<sup>2</sup> 的剂量或以四次 25mg/m<sup>2</sup> 的剂量给予。如果遇到有不耐受副作用的作用或血液学毒性, 可以降低所选择的剂量。

替莫唑胺常见的而且可耐受的副作用是恶心和呕吐。这可通过与替莫唑胺一起给予止吐药减轻。在给予替莫唑胺之前大约 30 分钟, 口服给予大约 8mg 剂量的止吐药昂丹司琼是优选的。如果需要, 也可以使用其他止吐药如 Hasaldol, 苯海拉明和 Ativan。

优选地, 替莫唑胺以一种与常规药用载体混合的胶囊剂形式口服给予。优选的替莫唑胺胶囊剂为:

组分	mg/胶囊			
	5	20	100	250
替莫唑胺	132.8	182.2	175.7	154.3
无水乳糖 NF	7.5	11.0	15.0	22.5
羟乙酸淀粉钠 NF	0.2	0.2	0.3	0.7
胶体二氧化硅 NF	1.5	2.2	3.0	9.0
酒石酸 NF	3.0	4.4	6.0	13.5
硬脂酸 NF	3	2	1	0
胶囊大小*				

\*白色不透明物, 无防腐剂, 拼合式硬明胶胶囊

如果能够获得, 可选择替莫唑胺的其他给药形式, 如通过 IV 注射或输注, 通过鞘内, 通过缓释剂型, 糖浆剂, 栓剂, 透皮吸收, 鼻喷雾剂等给予。只要能释放适当的剂量而不破坏替莫唑胺, 任何给药形式都将产生作用。

在某些情况下, 在实施本发明周期给药方案之前, 先口服给予大约 100-500 mg/m<sup>2</sup> 剂量的大丸药可能是优选的。

本发明药盒可以是任何形式的药盒, 它适用于提供至少一个周期的替莫唑胺和按照周期给药剂量表给药的书写说明书。其实例包括但不限于各种容器(例如瓶子, 硬纸盒, 水泡包装和安瓿), 其中或者有描述周期给药说明书的包装插入页, 或者周期给药说明书直接印在

或者粘贴在容器上。

下列实施例用于说明上述本发明，但该实施例不应该解释为限制本发明范围。

#### 实施例 1

5 给予患有神经胶质瘤的病人替莫唑胺，以 14 天为一个周期，连续给予 12 个周期，各周期包括一周的给药替莫唑胺期，在该给药期内，以  $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$  的速度给予替莫唑胺，接着是一周的休息期，在该休息期内不给予替莫唑胺。

#### 实施例 2

10 给予患有神经胶质瘤的病人替莫唑胺，以 28 天为一个周期，连续给予 6 个周期，各周期包括三周的给药期，在该给药期内，以  $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$  的速度给予替莫唑胺，接着是一周的休息期，在该休息期内不给予替莫唑胺。

#### 实施例 3

15 给予患有晚期黑素瘤的病人替莫唑胺，以 14 天为一个周期，连续给予 12 个周期，各周期包括一周的给药期，在该给药期内，以  $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$  的速度给予替莫唑胺，接着是一周的休息期，在该休息期内不给予替莫唑胺。

#### 实施例 4

20 给予患有晚期黑素瘤的病人替莫唑胺，以 28 天为一个周期，连续给予 6 个周期，各周期包括三周的给药期，在该给药期内，以  $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$  的速度给予替莫唑胺，接着是一周的休息期，在该休息期内不给予替莫唑胺。

25 尽管结合上述特定实施方案描述了本发明，但本发明的很多替代、修饰和改变形式对本领域普通技术人员都将是显而易见的。所有这些替代、修饰和改变形式都包括在本发明精神实质和范围内。